

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine Jubilant 250 mg filmomhulde tabletten
Azitromycine Jubilant 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azitromycine Jubilant 250 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat azitromycinedihydraat overeenkomend met 250 mg azitromycine.
Hulpstof: lactosemonohydraat. Elke tablet bevat 5,40 mg lactosemonohydraat.

Azitromycine Jubilant 500 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat azitromycinedihydraat overeenkomend met 500 mg azitromycine.
Hulpstof: lactosemonohydraat. Elke tablet bevat 10,80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Azitromycine Jubilant 250 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met een lengte van ongeveer 13.7 mm, een breedte van ongeveer 6.8 mm en een dikte van ongeveer 5.9 mm, en met aan één zijde 'AZ' en '250' gegraveerd en glad aan de andere zijde.

Azitromycine Jubilant 500 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met een lengte van ongeveer 17.7 mm, een breedte van ongeveer 9.2 mm en een dikte van ongeveer 7.1 mm, en met aan één zijde 'AZ' en '500' gegraveerd aan weerszijden van een breukstreep en glad aan de andere zijde.
De tablet kan in gelijke helften worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de volgende bacteriële infecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor azitromycine (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- infecties van de lagere luchtwegen: acute exacerbatie van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd) en milde tot matig ernstige, buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie;
- infecties van de hogere luchtwegen: sinusitis en faryngitis/tonsillitis;
- acute otitis media;
- infecties van huid en weke delen van milde tot matige ernst, zoals folliculitis, cellulitis, erysipelas;
- ongecompliceerde, door *Chlamydia trachomatis* veroorzaakte urethritis en cervicitis.

Er dient rekening te worden gehouden met officiële lokale richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht boven 45 kg, volwassenen en ouderen:

De totale dosering van azitromycine is 1500 mg verspreid over drie dagen (500 mg eenmaal daags). Als alternatief kan de dosering worden verspreid over vijf dagen (500 mg als één enkele dosis op de eerste dag en daarna 250 mg eenmaal daags).

Bij ongecompliceerde, door *Chlamydia trachomatis* veroorzaakte urethritis en cervicitis is de dosering 1000 mg in één enkele orale dosis.

Kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht onder 45 kg:

Tabletten zijn voor deze patiënten niet geïndiceerd. Er kunnen wel andere farmaceutische vormen van azitromycine worden gebruikt, zoals suspensies.

Ouderen:

Bij ouderen kan dezelfde dosis worden toegepast als bij volwassenen. Omdat ouderen patiënten kunnen zijn met aanhoudende proaritmische aandoeningen, wordt aanbevolen bijzondere voorzichtigheid te betrachten vanwege het risico op het ontstaan van aritmieën en *torsades de pointes* (zie rubriek 4.4 **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**).

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige leverdisfunctie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel dient in één enkele dagelijkse dosis te worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De duur van de behandeling bij verschillende infectieziekten staat hierboven vermeld.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van azitromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor azitromycine, erytromycine, macrolide- of ketolideantibiotica, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de keuze van azitromycine voor de behandeling van een individuele patiënt moet worden nagegaan of het gebruik van een macrolide als antibacterieel middel geschikt is, op basis van een adequate diagnose ter bepaling van de bacteriële etiologie van de infectie bij de goedgekeurde indicaties en de prevalentie van resistentie tegen azitromycine of andere macroliden.

Vooraf in gebieden met een hoge incidentie van resistentie tegen erytromycine A is het belangrijk rekening te houden met het verloop van het gevoeligheidspatroon voor azitromycine en andere antibiotica.

Net als voor andere macroliden zijn in sommige Europese landen hoge resistentiepercentages van *Streptococcus pneumoniae* voor azitromycine gemeld (zie rubriek 5.1). Hiermee moet rekening worden gehouden bij de behandeling van infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

Bij bacteriële faryngitis is het gebruik van azitromycine alleen aanbevolen als eerstelijnsbehandeling met bètalactamantibiotica niet mogelijk is.

Houd de voordelen en risico's zorgvuldig tegen elkaar af voordat u azithromycine voorschrijft aan patiënten die hydroxychloroquine of chloroquine gebruiken, vanwege het potentieel voor een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen en cardiovasculaire mortaliteit (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid:

Net als bij erytromycine en andere macroliden zijn er zeldzame ernstige allergische reacties gemeld, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylaxie (zelden fataal), dermatologische reacties waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). Bij gebruik van azitromycine hebben een aantal van deze reacties geleid tot terugkerende symptomen en vereisten een langere observatie- en behandelingsperiode.

Als er een allergische reactie optreedt, van het geneesmiddel worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld. Artsen dienen zich er bewust van te zijn dat de allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer de symptomatische behandeling wordt stopgezet..

Nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min). Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR <10 ml/min) werd een toename van de systemische blootstelling aan azitromycine van 33% waargenomen (zie rubriek 5.2

Farmacokinetische eigenschappen).

Leverinsufficiëntie:

Aangezien azitromycine hoofdzakelijk wordt geëlimineerd via de lever, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van azitromycine bij patiënten met een ernstige leveraandoening. Gevallen van fulminante hepatitis die potentieel kan leiden tot levensbedreigend leverfalen werden gemeld met azitromycine (zie rubriek 4.8). Sommige van de patiënten hadden wellicht een bestaande leveraandoening of gebruikten misschien andere hepatotoxische geneesmiddelen.

Bij tekenen en symptomen van leverdisfunctie, zoals een snel verergerende asthenie geassocieerd met geelzucht, donkere urine, bloedingsneigingen of hepatische encefalopathie, moet de lever onmiddellijk getest en onderzocht worden. De toediening van azitromycine moet stopgezet worden als er leverdisfunctie ontstaat.

Ergotalkaloiden en azitromycine:

Bij patiënten die ergotderivaten gebruiken, heeft gelijktijdige toediening van bepaalde macrolideantibiotica het ontstaan van ergotisme versneld. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijkheid van een interactie tussen ergot en azitromycine. Vanwege de theoretische kans op ergotisme dienen azitromycine en ergotderivaten echter niet gelijktijdig te worden toegediend (zie rubriek 4.5).

QT-verlenging:

Bij behandeling met andere macroliden, inclusief azitromycine, zijn verlenging van cardiale repolarisatie en QT-interval waargenomen, wat een risico op het ontstaan van aritmieën en *torsades de pointes* geeft (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Aangezien de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventrikelaritmie (waaronder *torsades de pointes*) die hartstilstand tot gevolg kunnen hebben, moet azitromycine daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende proaritmische aandoeningen (in het bijzonder vrouwen en ouderen), bijvoorbeeld patiënten:

- met congenitale of gedocumenteerde QT-verlenging;
- die momenteel worden behandeld met andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze het

- QT-interval verlengen, zoals antiaritmica van klasse IA (kinidine en procaïnamide) en III (dofetilide, amiodaron en sotalol), cisapride of terfenadine; antipsychotica zoals pimozide, antidepressiva zoals citalopram, en fluorochinolonen zoals moxifloxacin en levofloxacin;
- met een elektrolytenstoornis, vooral in geval van hypokaliëmie of hypomagnesiëmie;
 - met klinisch relevante bradycardie, aritmie of ernstige hartinsufficiëntie.

Infecties door pneumokokken:

Net als voor andere macroliden zijn in sommige Europese landen hoge resistentiepercentages van *Streptococcus pneumoniae* (>30%) voor azitromycine gemeld (zie rubriek 5.1). Hiermee moet rekening worden gehouden bij de behandeling van infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

Vanwege kruisresistentie tussen macroliden is het vooral in gebieden met een hoge incidentie van resistentie tegen erytromycine belangrijk rekening te houden met het verloop van het gevoeligheidspatroon voor azitromycine en andere antibiotica (zie rubriek 5.1).

Superinfecties:

Er moet worden gelet op mogelijke symptomen van superinfecties veroorzaakt door niet-gevoelige verwekkers zoals schimmels. In geval van een superinfectie kan het nodig zijn de behandeling met azitromycine te onderbreken en adequate maatregelen te treffen.

Neurologische of psychiatrische aandoeningen:

Azitromycine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een neurologische of psychiatrische aandoening.

Pseudomembraneuze colitis:

Pseudomembraneuze colitis is gemeld na het gebruik van macrolideantibiotica. Deze diagnose moet daarom worden overwogen bij patiënten die diarree krijgen na aanvang van de behandeling met azitromycine. Als pseudomembraneuze colitis wordt veroorzaakt door azitromycine, zijn antiperistaltica gecontra-indiceerd.

Clostridium difficile-geassocieerde diarree:

Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van vrijwel alle antibacteriële middelen, met inbegrip van azitromycine, en kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale darmflora in het colon wat tot overgroei van *C. difficile* leidt.

C. difficile produceert toxine A en B, die bijdragen aan het ontstaan van CDAD. *C. difficile*-stammen die grotere hoeveelheden toxinen produceren veroorzaken een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, omdat deze infecties resistent kunnen zijn tegen antimicrobiële therapie en een colectomie nodig kunnen maken. CDAD moet worden overwogen bij alle patiënten die na het gebruik van antibiotica diarree krijgen. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk, omdat is beschreven dat CDAD meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen nog kan optreden.

Langdurig gebruik:

Er is geen ervaring met de veiligheid en werkzaamheid bij langdurig gebruik van azitromycine voor de genoemde indicaties. In het geval van snel recidiverende infecties dient behandeling met een ander antibioticum te worden overwogen.

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

In het geval van seksueel overdraagbare aandoeningen dient gelijktijdige infectie met *T. pallidum* te worden uitgesloten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida:

In een farmacokinetisch onderzoek naar de effecten van gelijktijdige toediening van een antacidum met azitromycine werd geen effect op de totale biologische beschikbaarheid gezien, hoewel de piekserumconcentraties met ongeveer 25% daalden. Patiënten die zowel azitromycine als antacida gebruiken, mogen deze geneesmiddelen niet gelijktijdig innemen.

Cetirizine:

Bij gezonde vrijwilligers die gelijktijdig een vijfdaagse azitromycinekuur en cetirizine 20 mg bij steady-state kregen, was geen sprake van farmacokinetische interactie of significante veranderingen in het QT-interval.

Didanosine (dideoxyinosine):

Dagelijkse doseringen van 1200 mg azitromycine tegelijk toegediend met 400 mg/dag didanosine bij zes hiv-positieve proefpersonen leek geen effect te hebben op de steady-state farmacokinetiek van didanosine in vergelijking met placebo.

Digoxine en colchicine (Pgp-substraten):

Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van macrolideantibiotica, inclusief azitromycine, met P-glycoproteïnesubstraten, zoals digoxine en colchicine, kunnen leiden tot verhoogde serumspiegels van het P-glycoproteïnesubstraat. Als azitromycine en Pgp-substraten, zoals digoxine, gelijktijdig worden toegediend, moet daarom rekening worden gehouden met de mogelijkheid van verhoogde serumconcentraties van het substraat. Tijdens de behandeling met azitromycine en na stopzetting ervan zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de serumdigoxinespiegels, nodig.

Zidovudine:

Enkelvoudige doses van 1000 mg en meervoudige doses van 1200 mg of 600 mg azitromycine hadden slechts een gering effect op de plasmafarmacokinetiek van zidovudine of de glucuronidemetabooliet ervan en op de excretie van deze stoffen in de urine. Toediening van azitromycine verhoogde echter wel de concentraties van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metabooliet, in mononucleaire cellen in perifere bloed. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk, maar het zou gunstig kunnen zijn voor patiënten.

Azitromycine vertoont geen significante interactie met het hepatische cytochroom P450-systeem. Het middel is waarschijnlijk niet onderhevig aan de farmacokinetische geneesmiddelinteracties die met erytromycine en andere macroliden worden waargenomen. Hepatische cytochroom P450-inductie of -inactivatie via een cytochroommetaboolietcomplex komt niet voor met azitromycine.

Ergotamine:

Vanwege de theoretische kans op ergotisme wordt het gelijktijdige gebruik van azitromycine en ergotderivaten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**).

Er is farmacokinetisch onderzoek verricht naar azitromycine in combinatie met de volgende geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze een significante, via cytochroom P450 gemedieerde metabolisatie ondergaan.

Atorvastatine:

Bij gelijktijdig gebruik van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) veranderden de plasmaconcentraties van atorvastatine niet (gebaseerd op een HMG-CoA-reductaseremmer-assay). Postmarketing zijn er echter gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij patiënten die azitromycine in combinatie met statinen kregen.

Carbamazepine:

In een farmacokinetisch interactieonderzoek onder gezonde vrijwilligers werd geen significant effect op de plasmawaarden van carbamazepine of de actieve metaboliet ervan waargenomen bij patiënten die gelijktijdig azitromycine toegediend kregen.

Cimetidine:

In een farmacokinetisch onderzoek naar de effecten van een enkelvoudige dosis cimetidine (twee uur voor azitromycine toegediend) op de farmacokinetiek van azitromycine werd geen verandering in de farmacokinetiek van azitromycine waargenomen.

Orale anticoagulantia van het coumarine-type:

In een farmacokinetisch interactieonderzoek veranderde azitromycine het anticoagulerende effect van een enkelvoudige dosis van 15 mg warfarine bij gezonde vrijwilligers niet. Postmarketing zijn gevallen gemeld van versterkte antistolling na gelijktijdige toediening van azitromycine en een oraal anticoagulans van het coumarinetype. Hoewel er geen causaal verband is aangetoond, dient de frequentie waarmee de protrombinetijd wordt gecontroleerd te worden overwogen wanneer azitromycine wordt gebruikt bij patiënten die ook een coumarineachtig oraal anticoagulans van het coumarinetype gebruiken.

Ciclosporine:

In een farmacokinetisch onderzoek met gezonde vrijwilligers die gedurende drie dagen azitromycine in een orale dosering van 500 mg/dag kregen toegediend en vervolgens een enkele orale dosis ciclosporine van 10 mg/kg, bleken de resulterende C_{max} en AUC_{0-5} voor ciclosporine significant verhoogd. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt overwogen. Als gelijktijdige toediening van deze middelen noodzakelijk is, moeten de ciclosporineconcentraties worden gecontroleerd en moet de dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

Efavirenz:

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis azitromycine van 600 mg en 400 mg efavirenz per dag gedurende zeven dagen leidde niet tot klinisch significante farmacokinetische interacties.

Fluconazol:

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis azitromycine van 1200 mg bracht geen verandering teweeg in de farmacokinetiek van een enkele dosis fluconazol van 800 mg. De totale blootstelling aan en halfwaardetijd van azitromycine werden niet gewijzigd door de gelijktijdige toediening van fluconazol, maar er werd wel een klinisch insignificante daling van de C_{max} (18%) van azitromycine waargenomen.

Indinavir:

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis azitromycine van 1200 mg had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir toegediend in doses van 800 mg driemaal daags gedurende vijf dagen.

Methylprednisolon:

In een farmacokinetisch interactieonderzoek onder gezonde vrijwilligers had azitromycine geen significant effect op de farmacokinetiek van methylprednisolon.

Midazolam:

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg per dag gedurende drie dagen geen klinisch significante veranderingen in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkele dosis midazolam van 15 mg.

Nelfinavir:

Gelijktijdige toediening van azitromycine (1200 mg) en nelfinavir bij steady-state (750 mg driemaal daags) leidde tot verhoogde azitromycineconcentraties. Er werden geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen en er is geen dosisaanpassing nodig.

Rifabutine:

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had geen effect op de serumconcentraties van beide middelen.

Neutropenie is waargenomen bij proefpersonen die gelijktijdig met azitromycine en rifabutine werden behandeld. Hoewel neutropenie in verband wordt gebracht met het gebruik van rifabutine, is een causaal verband in combinatie met azitromycine niet aangetoond (zie rubriek 4.8 **Bijwerkingen**).

Sildenafil:

Bij normale gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs voor een effect van azitromycine (500 mg per dag gedurende drie dagen) op de AUC en C_{max} van sildenafil of de voornaamste circulerende metaboliet ervan.

Terfenadine:

Bij farmacokinetisch onderzoek is geen melding gemaakt van interacties tussen azitromycine en terfenadine. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarin de mogelijkheid van een dergelijke interactie niet volledig kon worden uitgesloten; er waren echter geen specifieke aanwijzingen dat een dergelijke interactie had plaatsgevonden.

Theofylline:

Er is geen bewijs van een klinisch significante farmacokinetische interactie wanneer azitromycine en theofylline gelijktijdig worden toegediend aan gezonde vrijwilligers.

Triazolam:

Bij 14 gezonde vrijwilligers had gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg op dag 1 en 250 mg op dag 2 met 0,125 mg triazolam op dag 2 geen significant effect op een van de farmacokinetische variabelen voor triazolam in vergelijking met triazolam en placebo.

Trimethoprim/sulfamethoxazol:

Gelijktijdige toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol DS (160 mg/800 mg) gedurende zeven dagen met azitromycine 1200 mg op dag 7 had geen significant effect op de piekconcentraties, totale blootstelling of urinaire excretie van trimethoprim en sulfamethoxazol. Serumconcentraties van azitromycine waren vergelijkbaar met die in andere onderzoeken.

CYP3A4-substraten:

Hoewel azitromycine het enzym CYP3A4 niet lijkt te remmen, is voorzichtigheid geboden wanneer het geneesmiddel wordt gecombineerd met kinidine, ciclosporine, cisapride, astemizol, terfenadine, ergotalkaloïden, pimozide of andere geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd.

Cisapride:

Cisapride wordt in de lever gemetaboliseerd door het enzym CYP3A4. Omdat macroliden dit enzym remmen, kan gelijktijdige toediening van cisapride toename van QT-intervalverlenging, ventriculaire aritmieën en torsade de pointes veroorzaken.

Astemizol en alfentanil:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over interacties met astemizol en alfentanil. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van deze middelen met azitromycine gezien de beschreven versterking van het effect ervan indien het macrolideantibioticum erytromycine gelijktijdig wordt gebruikt.

Hydroxychloroquine en chloroquine

Observatiegegevens hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van azithromycine en hydroxychloroquine bij patiënten met reumatoïde artritis geassocieerd is met een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen en cardiovasculaire mortaliteit. Overweeg zorgvuldig de balans tussen voordelen en risico's voordat u azitromycine voorschrijft aan patiënten die hydroxychloroquine gebruiken. Een soortgelijke zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's moet ook worden ondernomen voordat azithromycine wordt voorgeschreven aan patiënten die chloroquine gebruiken, vanwege het potentieel voor een vergelijkbaar risico met chloroquine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een grote hoeveelheid gegevens uit observationele onderzoeken die in verschillende landen zijn uitgevoerd over de blootstelling aan azithromycine tijdens de zwangerschap, vergeleken met geen antibioticagebruik of gebruik van een ander antibioticum in dezelfde periode (>7.300 blootstellingen in het eerste trimester). Hoewel de meeste onderzoeken geen verband suggereren met nadelige effecten op de foetus, zoals ernstige aangeboren afwijkingen of cardiovasculaire misvormingen, is er beperkt epidemiologisch bewijs voor een verhoogd risico op een miskraam na blootstelling aan azitromycine tijdens de vroege zwangerschap.

Daarom mag azitromycine alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit klinisch nodig is en het voordeel van de behandeling naar verwachting opweegt tegen eventuele kleine verhoogde risico's.. Uit onderzoek naar reproductietoxiciteit bij dieren bleek dat azitromycine de placenta passeert, maar er werden geen teratogene effecten waargenomen. (zie rubriek 5.3).

De veiligheid van azitromycine is niet bevestigd met betrekking tot het gebruik van de werkzame stof tijdens de zwangerschap. Daarom mag azitromycine alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het voordeel zwaarder weegt dan het risico.

Borstvoeding

Er is gemeld dat azitromycine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar er zijn onvoldoende goed gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding geven om de farmacokinetische gegevens over de uitscheiding van azitromycine in de moedermelk vast te stellen. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Azitromycine Jubilant mag alleen in de behandeling van een zogende vrouw worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Bij vruchtbaarheidsonderzoeken die bij ratten zijn uitgevoerd, werden verlaagde zwangerschapspercentages waargenomen na toediening van azitromycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen aanwijzingen dat azitromycine invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel bevat een overzicht van de bijwerkingen die tijdens klinisch onderzoek en postmarketing surveillance zijn geïdentificeerd, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Bijwerkingen die op postmarketingervaring zijn gebaseerd, worden cursief weergegeven. De frequentiegroepen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk samenhangen met azitromycine, gebaseerd op ervaring tijdens klinisch onderzoek en postmarketingsurveillance:

zeer vaak ≥1/10	vaak ≥1/100, <1/10	soms ≥1/1.000, <1/100	zelden ≥1/10.000, <1/1.000	niet bekend kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
Infecties en parasitaire aandoeningen				
		Candidiasis Orale Candidiasis Vaginale infectie Pneumonie Schimmelinfectie Bacteriële infectie Faryngitis Gastroenteritis Ademhalingsstoornis Rinitis		<i>Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)</i>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
		Leukopenie Neutropenie Eosinofilie		<i>Trombocytopenie Hemolytische anemie</i>
Immuunsysteemaandoeningen				
		Angio-oedeem Overgevoeligheid		<i>Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)</i>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
		Anorexie		
Psychische stoornissen				
		Nervositeit Slapeloosheid	Agitatie	<i>Agressie Angst Delirium Hallucinatie</i>
Zenuwstelselaandoeningen				
	Hoofdpijn	Duizeligheid Slaperigheid Paresthesie Dysgeusie		<i>Syncope Convulsies Hypo-esthesie Psychomotorische hyperactiviteit Anosmie Ageusie Parosmie Exacerbatie of verergering van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)</i>
Oogaandoeningen				
		Visuele beperking		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
		Draaiduizeligheid Oorstoornis		<i>Verminderd gehoor inclusief doofheid</i>

				<i>en/of tinnitus</i>
Hartaandoeningen				
		Palpataties		<i>Torsades de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmie (zie rubriek 4.4), met inbegrip van ventriculaire tachycardie QT-verlenging op elektrocardiogram (zie rubriek 4.4)</i>
Bloedvataandoeningen				
		Opvliegers		<i>Hypotensie</i>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
		Dyspneu Epistaxis		
Maagdarmstelselaandoeningen				
Diarree	Braken Buikpijn Misselijkheid	Obstipatie Flatulentie Dyspepsie Gastritis Dysfagie Opgezette buik Droge mond Oprisping Zweren in de mond Hypersecretie van speeksel		<i>Pancreatitis Verkleuring van de tong</i>
Lever- en galaandoeningen				
		Hepatitis	Abnormale leverfunctie Cholestatische icterus	<i>Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4), in zeldzame gevallen met fatale afloop Fulminante hepatitis Hepatische necrose</i>
Huid- en onderhuidaandoeningen				
		Huiduitslag Pruritis Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrosis	Fotosensibiliteitsreactie Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)	<i>Syndroom van Stevens-Johnson Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme</i>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
		Osteoartritis Myalgie Rugpijn Nekpijn		<i>Artralgie</i>
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Dysurie Nierpijn		<i>Acuut nierfalen Interstitiële nefritis</i>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				

		Metrorragie Testiculaire stoornis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
		Oedeem Asthenie Malaise Vermoeidheid Gezichtsoedeem Pijn op de borst Koorts Pijn Perifeer oedeem		
Onderzoeken				
	Aantal lymfocyten verlaagd Aantal eosinofielen verhoogd Bicarbonaat in bloed verlaagd Basofielen verhoogd Monocyten verhoogd Neutrofielen verhoogd	Aspartaataminotransferase verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Bilirubine in bloed verhoogd Ureum in bloed verhoogd Creatinine in bloed verhoogd Kalium in bloed afwijkend Alkaline fosfatase verhoogd Chloride verhoogd Glucose verhoogd Bloedplaatjes verhoogd Hematocriet verlaagd Bicarbonaat verhoogd Abnormaal natrium		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				
	Post-verrichtingscomplicaties			

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk samenhangen met de profylaxe en behandeling van Mycobacterium avium-complex, gebaseerd op ervaring tijdens klinisch onderzoek en postmarketingsurveillance. Deze bijwerkingen verschillen van de bijwerkingen die werden gemeld bij de formuleringen met onmiddellijke afgifte of verlengde afgifte, in soort of in frequentie:

zeer vaak ≥1/10	vaak ≥1/100, <1/10	soms ≥1/1.000, <1/100
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
	Anorexie	
Zenuwstelselaandoeningen		
	Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie	Hypo-esthesie

	Dysgeusie	
Oogaandoeningen		
	Visuele beperking	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		
	Doofheid	Verminderd gehoor Tinnitus
Hartaandoeningen		
		Palpitaties
Maagdarmstelselaandoeningen		
Diarree Buikpijn Misselijkheid Flatulentie Buikklachten Dunne ontlasting		
Lever- en galaandoeningen		
		Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Huiduitslag Pruritis	Syndroom van Stevens-Johnson Fotosensibiliteitsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
	Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vermoeidheid	Asthenie Malaise

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De bijwerkingen die optraden bij hogere dan de aanbevolen doseringen waren vergelijkbaar met die bij normale dosering. In geval van overdosering zijn algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen aangewezen, indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden
ATC-code: J01FA10

Azitromycine is een macrolideantibioticum behorend tot de azalidegroep. Het molecuul wordt gevormd door toevoeging van een stikstofatoom aan de lactonring van erytromycine A.

Werkingsmechanisme:

Het werkingsmechanisme van azitromycine is gebaseerd op de onderdrukking van bacteriële proteïnesynthese door binding aan de ribosomale 50S-subunit, waardoor de translocatie van peptiden wordt gehinibeerd.

PK/PD-relatie:

Voor azitromycine is de AUC/MIC de belangrijkste PK/PD-parameter die het best correleert met de werkzaamheid van azitromycine.

Resistentiemechanisme:

Over het algemeen is gemeld dat de resistentie van verschillende bacteriesoorten tegen macroliden berust op drie mechanismen die verband houden met wijziging van de doellocatie, modificatie van het antibioticum of gewijzigd antibioticumtransport (efflux). De efflux wordt bij streptokokken verzorgd door de *mef*-genen en resulteert in een resistentie die beperkt is tot macroliden (M-fenotype). Doelmodificatie wordt geregeld door *erm*-gecodeerde methylasen.

Er bestaat een complete kruisresistentie tussen erytromycine, azitromycine, andere macroliden en lincosamiden voor *Streptococcus pneumoniae*, bètahemolytische streptokokken van groep A, *Enterococcus* spp. en *Staphylococcus aureus*, waaronder meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Penicillinegevoelige stammen van *Streptococcus pneumoniae* zullen eerder gevoelig zijn voor azitromycine dan penicillineresistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*. Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zal minder snel gevoelig zijn voor azitromycine dan meticillinegevoelige *Staphylococcus aureus* (MSSA).

De inductie van significante resistentie bij zowel *in-vitro*- als *in-vivo*modellen is <1 verdunningsverhoging in de MIC's voor *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* en *Enterobacteriaceae* na negen subletale passages van het werkzame bestanddeel en drie verdunningstoenames voor *Staphylococcus aureus*, en ontwikkeling van *in-vitro*resistentie door mutatie is zeldzaam.

Breekpunten

Gevoeligheidsbreekpunten van azitromycine voor typisch bacteriële pathogenen:

EUCAST:

- *Staphylococcus* spp.: gevoelig ≤ 1 mg/l; resistent > 2 mg/l
- *Haemophilus* spp.: gevoelig ≤ 0,12 mg/l; resistent > 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* en *Streptococcus* A, B, C, G: gevoelig ≤ 0,25 mg/l; resistent ≥ 0,5 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: ≤ 0,5 mg/l; resistent > 0,5 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: ≤ 0,25 mg/l; resistent > 0,5 mg/l

Voor bepaalde soorten kan de prevalentie van resistentie geografisch en in de tijd variëren. Lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. De volgende informatie geeft slechts bij benadering een indicatie van de kans dat een organisme gevoelig is voor azitromycine.

Tabel: Antibacterieel spectrum van azitromycine

Doorgaans gevoelige soorten
Aeroob gramnegatief
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere micro-organismen

<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
Aeroob grampositief
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinegevoelig) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (erytromycine-intermediair) Andere <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Inherent resistente organismen
Aeroob grampositief
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
Aeroob gramnegatief
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaeroob
<i>Bacteroides fragilis</i> -groep

^o Op het moment van publicatie waren er geen actuele gegevens beschikbaar. In primaire literatuur, standaardwerken en behandelrichtlijnen wordt uitgegaan van gevoeligheid.

Na de beoordeling van studies uitgevoerd bij kinderen, wordt het gebruik van azitromycine niet aanbevolen voor de behandeling van malaria, noch als monotherapie, noch in combinatie met chloroquine of op artemisinine gebaseerde geneesmiddelen, omdat de non-inferioriteit ten opzichte van anti-malaria geneesmiddelen aanbevolen bij de behandeling van ongecompliceerde malaria niet werd vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De biologische beschikbaarheid van azitromycine na orale toediening bedraagt ongeveer 37%. Piekplasmaspiegels worden bereikt na 2-3 uur. De gemiddelde waargenomen maximale concentratie (C_{max}) na een enkele dosis van 500 mg bedraagt ongeveer 0,4 µg/ml.

Verdeling:

Oraal toegediende azitromycine wordt over het gehele lichaam verdeeld.

Uit farmacokinetisch onderzoek blijkt dat azitromycineconcentraties in de weefsels aanzienlijk hoger zijn dan in het plasma (tot 50 maal de maximale concentratie waargenomen in het plasma). Dit wijst erop dat de stof in belangrijke mate in de weefsels wordt gebonden (steady-state distributievolume is ongeveer 31 l/kg).

Bij de aanbevolen dosering treedt geen accumulatie in het serum/plasma op. Accumulatie treedt wel

op in de weefsels waar de spiegels veel hoger zijn dan in het serum/plasma. Concentraties in doelweefsels als long, tonsil en prostaat zijn hoger dan de MIC₉₀ voor de meest voorkomende pathogenen na een enkele dosis van 500 mg.

In experimenteel *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoek accumuleert azitromycine in fagocyten; afgifte wordt bevorderd door actieve fagocytose. In diermodellen leek dit proces bij te dragen aan de accumulatie van azitromycine in weefsel. De binding van azitromycine aan plasma-eiwitten is variabel en varieert van 52% bij 0,05 µg/ml tot 18% bij 0,5 µg/ml, afhankelijk van de serumconcentratie.

Metabolisme en excretie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd volgt de weefseldepletiehalfwaardetijd van twee tot vier dagen.

Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis wordt over een periode van drie dagen onveranderd met de urine uitgescheiden, het grootste deel tijdens de eerste 24 uur. Concentraties tot 237 µg/ml azitromycine zijn twee dagen na een vijfdaagse behandelingskuur aangetroffen in gal bij de mens. Er zijn tien metabolieten geïdentificeerd (gevormd door N- en O-demethylering, door hydroxylering van de desosamine- en aglyconringen en door splitsing van het cladinoseconjugaat). Uit onderzoek blijkt dat de metabolieten geen rol spelen bij de microbiologische activiteit van azitromycine.

Farmacokinetiek bij bijzondere populaties:

Nierinsufficiëntie:

Na een enkele orale dosis azitromycine van 1 g namen de gemiddelde C_{max} en AUC₀₋₁₂₀ toe met respectievelijk 5,1% en 4,2% bij proefpersonen met lichte tot matige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] 10-80 ml/min) vergeleken met een normale nierfunctie (GFR >80 ml/min). Bij proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie namen de gemiddelde C_{max} en AUC₀₋₁₂₀ toe met respectievelijk 61% en 35% in vergelijking met normaal.

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie bestaan geen aanwijzingen voor een duidelijke verandering in de serumfarmacokinetiek van azitromycine in vergelijking met een normale leverfunctie. Bij deze patiënten lijkt de uitscheiding van azitromycine in de urine toe te nemen, wellicht om de verminderde leverklaring te compenseren.

Ouderen:

De farmacokinetiek van azitromycine bij oudere mannen was vergelijkbaar met die bij jonge volwassenen. Bij oudere vrouwen trad echter geen significante accumulatie op, hoewel hogere piekconcentraties (toename van 30-50%) werden waargenomen.

Bij oudere vrijwilligers (>65 jaar) werden na een vijfdaagse kuur altijd hogere (29%) AUC-waarden waargenomen dan bij jongere vrijwilligers (<45 jaar). Deze verschillen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd; er wordt daarom geen dosisaanpassing aanbevolen.

Baby's, peuters, kinderen en adolescenten:

De farmacokinetiek is onderzocht bij kinderen van 4 maanden tot 15 jaar oud die capsules, granulaat of een suspensie kregen toegediend. Bij 10 mg/kg op dag 1 gevolgd door 5 mg/kg op dag 2-5 is de bereikte C_{max} iets lager dan bij volwassenen, met 224 µg/l bij kinderen van 0,6-5 jaar na drie dagen van toediening en 383 µg/l bij patiënten van 6-15 jaar. De halfwaardetijd van 36 uur bij de oudere kinderen lag binnen het verwachte bereik voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieronderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van blootstellingen die 40 keer zo hoog waren als die werden bereikt bij de klinisch therapeutische doseringen, bleek azitromycine reversibele fosfolipidose te hebben veroorzaakt, maar in de regel waren er geen geassocieerde toxicologische consequenties. De relevantie van deze bevinding voor mensen die azitromycine overeenkomstig de aanbevelingen ontvangen is onbekend.

Uit elektrofysiologisch onderzoek is gebleken dat azitromycine het QT-interval verlengt.

Carcinogeen potentieel:

Er zijn geen langetermijnonderzoeken met dieren uitgevoerd om het carcinogene potentieel te onderzoeken.

Mutageen potentieel:

In-vivo- en *in-vitro*testmodellen hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor mogelijke genetische en chromosomale mutaties.

Reproductietoxiciteit:

In onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij enigszins matернаal toxische doses werd vertraging van de foetale ossificatie gezien. Bij peri- en postnatale onderzoeken met ratten werden lichte vertragingen in fysieke ontwikkeling en reflexontwikkeling waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Hypromellose (E464)
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat (E470b)
Gepregelatineerd maïszetmeel
Natriumlaurylsulfaat

Tabletomhulling:

Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Titaniumdioxide (E171)
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorzichtige blisterverpakking van PVC/PVdC-Al.

Azitromycine Jubilant 250 mg filmomhulde tabletten

Blister: 3, 4 of 6 tabletten

Azitromycine Jubilant 500 mg filmomhulde tabletten

Blister: 2, 3, 6 of 30 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jubilant Pharmaceuticals nv
Axxes Business Park
Guldensporenpark 22 – Blok C
9820 Merelbeke
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Azitromycine Jubilant 250 mg filmomhulde tabletten	RVG 106459
Azitromycine Jubilant 500 mg filmomhulde tabletten	RVG 106460

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 december 2010
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 31 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 t/m 4.6: 29 januari 2025